



Universidade de Brasília – UnB
Faculdade de Ciências da Saúde – FS
Departamento de Farmácia

IRVING DA SILVA SOUTO

ESTUDO TEÓRICO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA
DE *Morus nigra* L.

Brasília – DF

2018



Universidade de Brasília – UnB
Faculdade de Ciências da Saúde – FS
Departamento de Farmácia

IRVING DA SILVA SOUTO

ESTUDO TEÓRICO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA
DE *Morus nigra* L.

Projeto apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade de Brasília, como requisito parcial para aprovação na disciplina de Elaboração de Trabalho Científico.

Orientadora Prof^a. Dr^a. Pérola de Oliveira Magalhães Dias Batista.

Brasília – DF

2018

ESTUDO TEÓRICO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA
DE *Morus nigra* L.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Pérola de Oliveira Magalhães Dias Batista
(FS/ Universidade de Brasília)

Prof^a. Dr^a. Yris Maria Fonseca
(FS/ Universidade de Brasília)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha família, em especial meus pais Alcineu e Keli, que sempre me apoiaram, não medindo esforços para me proporcionar a melhor educação que eu pudesse receber.

Aos meus irmãos Kevin e Letícia, por fazerem parte de minha vida, que não seria a mesma sem vocês, também agradeço.

Gostaria de agradecer minha orientadora, Prof^a. Pérola, por ter me acolhido e recebido como seu orientando para a realização deste projeto que agora apresento.

Agradeço à Prof^a. Yris por tão gentilmente ter aceitado compor a banca,

Agradeço à minha amada Ellen, por sempre prestar seu suporte tão prontamente, pela sua paciência, compaixão e companheirismo e dedicação. Obrigado por acreditar em mim.

Também agradeço aos meus amigos e colegas de curso, Alane, Bárbara, Beatriz, Gabi Freitas, Gabi Souza, Karina, Katarine, Letícia, Louise, Mayara, Palloma, Pedro e Stela, pelos momentos compartilhados ao longo destes anos de curso, fossem nos bons ou nos maus momentos.

RESUMO

Este estudo propõe-se a realizar uma revisão sistemática teórica da literatura em torno do espécime de planta *Morus nigra*. Este estudo tem como objetivo evidenciar a atividade anti-inflamatória desta planta a partir de publicações em artigos, dissertações, monografias e livros, destacando principalmente a atividade antioxidante de compostos extraídos e isolados atrelados aos mecanismos inflamatórios fisiológicos e evidenciando os mecanismos pelos quais estas moléculas agem no organismo gerando uma redução do processo inflamatório.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Reação química de NOX na geração de ROS.

Figura 2 – Esquema da produção de ROS constitutivamente pelo organismo.

Figura 3 – Correlação entre a produção de ROS pelas enzimas NOX e pela mitocôndria com a defesa do organismo pelas células fagocitárias.

Figura 4 – Espécime de *Morus nigra* (A) a planta adulta, (B) seus frutos e (C) seu caule.

Figura 5 – Ciclo do estresse oxidativo levando a inflamação.

Figura 6 – Apresenta 12 moléculas químicas de compostos isolados de *Morus nigra*.

Figura 7 – Apresenta 8 moléculas químicas de compostos isolados de *Morus nigra*.

Tabela 1. Moléculas e suas respectivas classes, isoladas de diferentes partes da planta *Morus nigra* que apresentam perfil de atividade antioxidante.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COX-1 – Cicloxigenase 1.

COX-2 – Cicloxigenase 2.

IL-1 – Interleucina 1.

IL-5 – Interleucina 5.

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro.

NADPH – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina.

NF- κ B – Fator nuclear *kappa* B.

NOX – NADPH oxidases.

ROS – Espécies reativas de oxigênio.

SOD – Superóxido dismutase.

TNF-Alfa – Fator de necrose tumoral Alfa.

SUMÁRIO

I.	JUSTIFICATIVA.....	pág. 09
----	--------------------	---------

II.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	pág. 10
1.	Fisiologia de espécies reativas de oxigênio.....	pág. 10
1.1	Sistema inflamatório.....	pág. 11
III.	OBJETIVOS.....	pág. 15
1.	Objetivo geral.....	pág. 15
2.	Objetivo específico.....	pág. 15
IV.	METODOLOGIA.....	pág. 16
V.	RESULTADOS.....	pág. 17
1.	Gênero <i>Morus</i>	pág. 17
2.	<i>Morus nigra</i> Linn.....	pág. 17
3.	<i>Morus</i> e atividade anti-inflamatória.....	pág. 19
VI.	DISCUSSÃO.....	pág. 26
VII.	CONCLUSÃO.....	pág. 29
VIII.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	pág. 30

I. JUSTIFICATIVA

A planta *Morus nigra* tem sido utilizada tradicionalmente na medicina oriental em diabetes *mellitus* além do uso como analgésico, diurético, antitussígeno, sedativo, ansiolítico e hipotensivo e em desordens inflamatórias.

Entretanto, em se tratando de estudos voltados a atividade farmacológica da planta *Morus nigra*, estes são relativamente escassos, sobretudo referente a sua atividade anti-inflamatória. Busca-se, então, realizar uma revisão sistemática de maneira a reunir dados científicos da literatura a respeito do assunto.

Este trabalho propõe-se desenvolver uma revisão da literatura, baseando-se em evidências recolhidas de bases de dados, artigos e livros acerca da atividade farmacológica da espécie de planta *Morus nigra*.

Através de estudos, moléculas pertencentes a esta espécie com perfis de atividade antioxidante tornou-se conhecidas. Destacando algumas moléculas desta planta, procura-se traçar um paralelo entre esta atividade antioxidante e o processo inflamatório.

II. REFERENCIAL TEÓRICO

1. Fisiologia das Espécies Reativas de Oxigênio

Oxigênio é indispensável à vida. Espécie reativa de oxigênio (ROS) é o termo utilizado para designar espécies químicas com um elétron desemparelhado em sua camada de valência os quais são derivados de oxigênio (Turrens, 2003).

O oxigênio no organismo se encontra em sua forma molecular em que este é um radical, contendo dois elétrons desemparelhados em sua última camada eletrônica. A redução deste oxigênio molecular em um elétron produz intermediários instáveis, as ROS (Turrens, 2003).

No organismo, as ROS são geradas constitutivamente pelo retículo endoplasmático, sobretudo as mitocôndrias. As mitocôndrias são domínios do retículo endoplasmático os quais são responsáveis por manter a homeostase de cálcio (Ca^{2+}) no organismo e pela produção de adenosina-trifosfato (ATP) como reserva de energia para células (Chaudhari *et al.*, 2014).

Em situações de estresse por parte do retículo endoplasmático, há o influxo de Ca^{2+} para a mitocôndria e esta sobrecarga de cálcio causa alterações no PH mitocondrial, acompanhado da produção de ROS (Chaudhari *et al.*, 2014).

Além disso, outras possíveis fontes de ROS são as enzimas NADPH oxidases (NOX), presentes em uma variedade de células, especialmente em células fagocitárias, endoteliais e do músculo (Kamiński *et al.*, 2013). Estas enzimas NOX são responsáveis pela transferência de elétrons das moléculas de NADPH para o oxigênio molecular, gerando radicais superóxido (Tammariello, Quinn e Estus, 2000).



Figura 1. Reação química de NOX na geração de ROS (Forman e Torres, 2002).

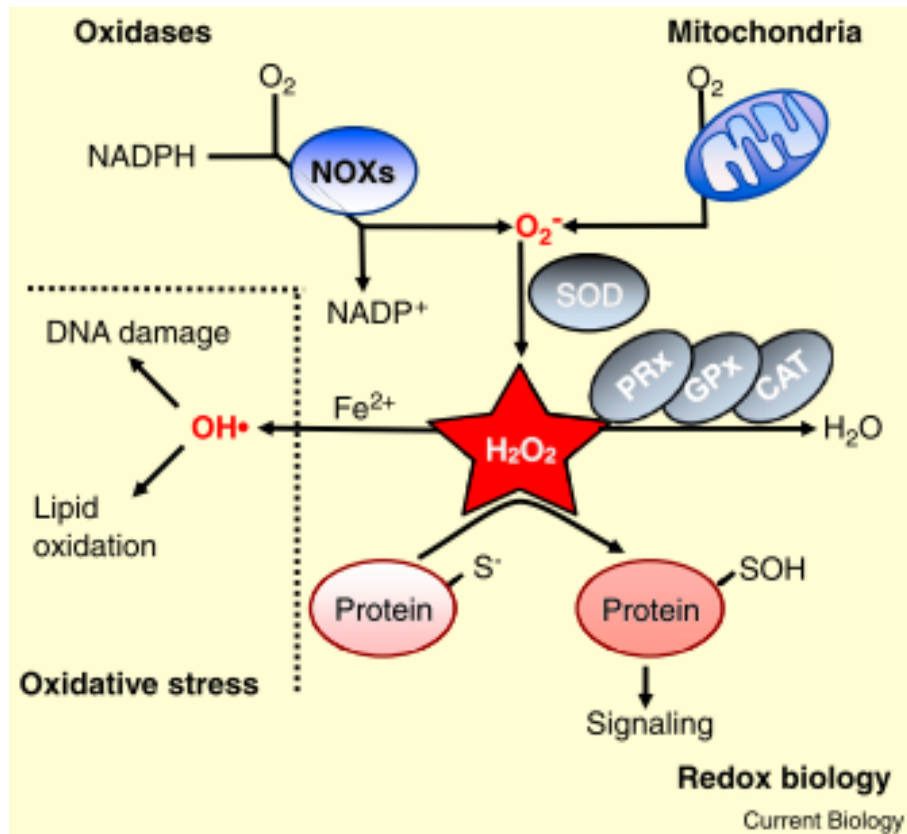


Figura 2. Mostra esquematicamente a produção de ROS constitutivamente pelo organismo.

(Schieber & Chandel, 2014)

Alguns exemplos de ROS são: o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH^{\cdot}). (Yang *et al.*, 2013).

1.1 Sistema Inflamatório

O sistema imunológico é determinante no combate a microrganismos invasores, na remoção de células mortas e detritos celulares e no estabelecimento de memória imunológica. A produção de ROS, é uma das respostas primárias do sistema imunológico associado ao reconhecimento de patógenos e início do processo inflamatório.

As células que constituem o sistema imune são originárias de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes na medula óssea. Através de processos de diferenciação

subsequentes a linhagem leucocitária é gerada, compreendendo granulócitos polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), monócitos e macrófagos, linfócitos T e B e células *natural killer* (NK). (Cruvinel et al, 2010)

A resposta imunológica é conceitualmente dividida em imunidade inata e imunidade adaptativa. A imunidade inata caracteriza-se por barreiras físicas, químicas e biológicas com uma resposta rápida e limitada a determinados estímulos. Suas principais células são macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células NK. (Cruvinel et al, 2010)

Em contrapartida, a resposta adaptativa caracteriza-se por ser uma imunidade adquirida, dependendo da ativação de células especializadas (linfócitos T e B) por meio de células apresentadoras de antígeno (APCs). (Cruvinel et al, 2010)

As células dendríticas são APCs, consideradas a ponte entre as imunidades inata e adaptativa devido a serem atraídas e ativadas por elementos da resposta inata e viabilizarem a sensibilização de linfócitos T da resposta adaptativa. (Cruvinel et al, 2010)

Dentre os granulócitos polimorfonucleares, os neutrófilos são aqueles mais abundantes no sangue periférico e sensíveis a agentes quimiotáticos. Sendo células fagocitárias que participam do processo inflamatório. Em condições normais, são eliminados dos tecidos inflamados por apoptose. (Júnior et al, 2010)

Na inflamação, os macrófagos atuam como APCs, potencializando a ativação de linfócitos T e B, liberam citocinas pró-inflamatórias (interleucinas e quimiocinas) e também produzem espécies reativas de oxigênio (ROS). Além disso, estas células são responsáveis pela liberação de citocinas que estimulam a resposta inflamatória, TNF- α principalmente. (Mesquita Júnior *et al.*, 2010)

As células NK compõem uma importante linha de defesa, lisando células infectadas. Quando ativadas, secretam citocinas pró-inflamatórias que recrutam neutrófilos, macrófagos e ativam linfócitos T e B. (Mesquita Júnior *et al.*, 2010)

As respostas imunes inata e adaptativa são cruciais para a defesa contra patógenos e memória imunológica. Além disso, o sistema imunológico envolve processos de reparo tissular, entretanto, em situações em que este sistema falha na sua ativação, podem-se gerar autoimunidade. (Schieber e Chandel, 2014)

O estresse oxidativo é desbalanço das reações celulares de oxidação e redução, no qual o processo oxidativo torna-se maior do que os mecanismos celulares são capazes de neutralizar. Decorrente da reação de espécies reativas de oxigênio (ROS) com membranas biológicas que resultam em alterações estruturais. Estas ROS causam lesões aos tecidos por meio da sua interação com lipídeos, proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos que levam a morte celular. A morte celular libera fatores inflamatórios, as citocinas, os quais levam a maquinaria imunológica a ser ativada, gerando inflamação (Kamiński *et al.*, 2013)

Além disso, envolvidas no processo imunológico encontram-se as enzimas cicloxigenases (COX-1 e COX-2). Estas enzimas atuam por meio da catalise de moléculas conhecidas como prostaglandinas, as quais atuam por meio do recrutamento de células do sistema imunológico, iniciando a resposta inflamatória.

Estas ROS são compostos químicos radiculares instáveis, de meia-vida curta que contêm pares de elétrons desemparelhados no seu orbital mais externo (Kamiński *et al.*, 2013). Na resposta imune, as células fagocitárias (neutrófilos e macrófagos) são as principais responsáveis pela produção de ROS.

A inflamação é um mecanismo imunológico de defesa contra agentes externos, como, por exemplo, bactérias, vírus e outros patógenos. Nesse processo, há liberação de mediadores inflamatórios, principalmente citocinas, que geram dano tecidual caso permaneçam sinalizando a inflamação. (Chen *et al.*, 2016)

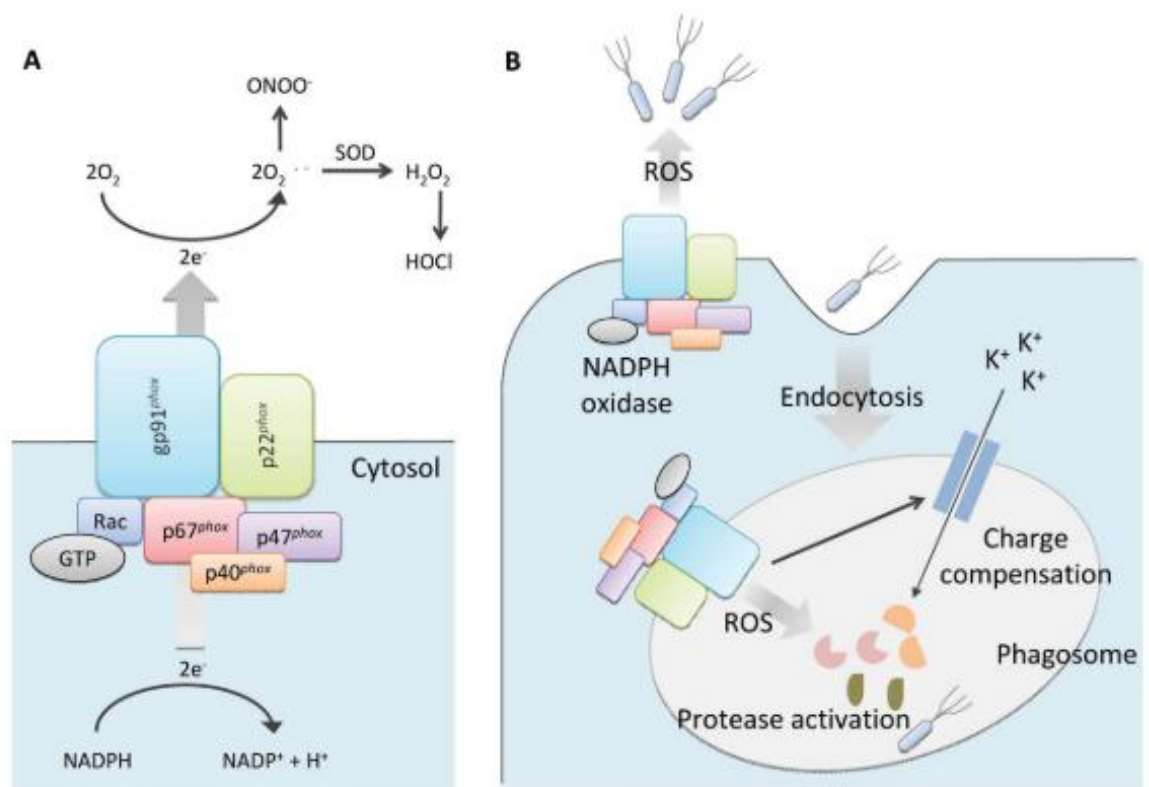


Figura 3. Mostra a correlação entre a produção de ROS pelas enzimas NOX e pela mitocôndria com a defesa do organismo pelas células fagocitárias. (Yang *et al.*, 2013)

III. OBJETIVOS

1. Objetivo Geral

Este trabalho busca avaliar e interpretar pesquisas em relação a temática de *Morus nigra*, resumizando evidências de sua atividade anti-inflamatória encontrados na literatura. Além disso, busca fornecer um arcabouço para novas pesquisas.

2. Objetivo Específico

- Exibir dados de *Morus nigra* na literatura a respeito de seu uso terapêutico na medicina.
- Identificar as moléculas obtidas da planta que possuem atividade anti-inflamatória e seus respectivos mecanismos de ação.

IV. METODOLOGIA

Foram buscadas em artigos científicos, livros, teses e dissertações pertencentes as bases de dados Google Scholar, PubMed e Scielo acerca da temática “*Morus nigra*” e “atividade antioxidante”,

Os tópicos abordados terão enfoque na pesquisa dos termos: “*Moraceae*”, “*Morus*”, “*Morus nigra*”, “*black mulberry*”, “*pharmacology activity*”, “*antioxidant activity*”, “*anti-inflammatory*”, “*inflammation*”, “*oxidative stress*” nas linguagens português e inglês.

Durante a pesquisa, constatou-se a inexistência de sinonímias para o espécime *Morus nigra* Linn

V. RESULTADOS

1. Gênero *Morus*

O gênero *Morus* compreende uma gama de espécies vegetais florais de 16 espécies pertencentes à família Moraceae, comumente conhecidas como “amoras”. Dentre estas espécies, as mais conhecidas são *Morus alba* (amora branca), *Morus rubra* (amora vermelha) e *Morus nigra* (amora negra). (Ercisli e Orhan, 2007; Naik *et al.*, 2015; Thabti *et al.*, 2011)

Este gênero é encontrado de regiões temperadas a subtropicais do hemisfério norte até os trópicos do hemisfério sul, crescendo numa ampla variedade de condições climáticas, topográficas e de solo (Radojkovic *et al.*, 2012; Calín-Sánchez *et al.*, 2013). Apesar disso, *Morus* encontram-se espalhados pela Ásia, Europa, Américas do Norte e do Sul e África (Jian *et al.*, 2012).

1.1 *Morus nigra* Linn.

Esta espécie chamada como *Morus nigra* Linn, também conhecida como “Amora Negra” ou “Amoreira Negra”, trata-se de uma planta natural da Ásia, originária do Irã (Chen *et al.*, 2016), e levada à parte oriental da Ásia (China e Japão), sendo cultivada principalmente como alimento de bicho-da-seda (*Bombyx mori* L.) (Zelová *et al.*, 2014)

Atualmente, aclimatizada no Brasil, esta planta caracteriza-se por ser uma árvore robusta, com tamanho variando de 5 a 20 metros de altura, galhos que crescem a partir do caule áspero, com folhas grossas, simples e alternas, cordiformes, simétricas na base, de cor verde escura, pecíolos curtos, ásperas, com dentes largos e regulares, estípulas longas, membranosas e felpudas (Bindroo, Chowdhuri e Ghosh, 2012).

Sua inflorescência na forma de espiga. As flores são unissexuais; as masculinas monoclamídeas, isostêmones e as femininas aclamídeas, ovário súpero, bi ou unicarpelar,

unilocular, uniovulado. Seus frutos são estruturas oblongas e curtas, comestíveis de sabor agri-doce, refrescante e de cor púrpura quando maduros (Akhlaq *et al.*, 2016).

Sua composição química e nutricional compreende compostos fenólicos dos grupos flavonóides, antocianinas, triterpenos, esteróides, alcalóides, cumarinas e carotenoides, sendo seus frutos a maior fonte de compostos fenólicos (Nomura, 1988; Nomura & Hano, 1994). No entanto, diferenças regionais no clima, topografia e solo afetam a concentração dos compostos fenólicos na planta (Calín-Sánchez *et al.*, 2013).

Seu valor está no seu emprego na indústria de alimentos (na produção de bebidas, geleias e conservas), seu valor econômico (alimentação de animais, por exemplo, o bicho da seda) e sua aplicação terapêutica como antidiabético através da infusão de folhas de amoreira (Araujo *et al.*, 2015; Jian *et al.*, 2012).

Nomura e Hano, (1994), reportam o uso de *Morus nigra* como agente analgésico, diurético, antitussígeno, sedativo, ansiolítico, hipotensivo e seu emprego em desordens inflamatórias. Contudo, Mazimba (2011) relata atividade antibacteriana e antifúngica associadas ao extrato de *M. nigra*.

Na medicina grega e ayurvedica, *M. nigra* foi utilizada no tratamento de doenças intestinais (dispepsia, diarreia e constipação), nas vias aéreas (dor de garganta, asma e bronquite), distúrbios cardiovasculares (hipertensão) (Duke et al, 2002). Na medicina chinesa, seus frutos, folhas, raízes e cascas têm sido empregadas no tratamento de diabetes, hipertensão, anemia, artrite (Araujo *et al.*, 2015; Naderi *et al.*, 2004; Nesello *et al.*, 2017; Özgen, Serçe e Kaya, 2009; Padilha *et al.*, 2010).

Na medicina popular brasileira, as folhas da amoreira-preta têm sido indicadas para mulheres durante a menopausa. O fruto de *Morus* contém compostos fenólicos que apresentaram amplo espectro de atividade bioquímica, tais como propriedades

antimutagênicas e anticarcinogênicas bem como a capacidade de modificar a expressão gênica. (Zeni *et al.*, 2017)

O estudo relata que *M. nigra* possua uma maior concentração de metabólitos secundários, principalmente compostos fenólicos e flavonoides que outras espécies de *Morus*, como *Morus alba* e *Morus rubra* (Ercisli e Orhan, 2007)



Figura 4. Mostra um espécime de *Morus nigra* (A) a planta adulta, (B) seus frutos e (C) seu caule. (ALMEIDA J. R. G. S, **Monografia da Espécie *Morus nigra***. Ministério da Saúde. 2015)

1.2 *Morus* e a atividade anti-inflamatória

A produção de radicais livres decorre do metabolismo celular natural do organismo como metabólitos secundários do metabolismo aeróbico (Schieber e Chandel, 2014). As espécies reativas de oxigênio são produtos do metabolismo celular, da transferência de elétrons nestas

estruturas, resultando de processos de estresse enzimático ou não enzimáticos (Chaudhari et al, 2014; Haddad, 2002).

Em adjunto, estas espécies reativas de oxigênio possuem função fisiológica em mecanismos de sinalização de crescimento celular, proliferação e sobrevivência. As espécies reativas de oxigênio atuam como transdutores de sinais para transcrição (Kaminski et al, 2013).

Entretanto, o estresse oxidativo trata-se de quando há o desbalanço fisiológico entre a produção de espécies reativas de oxigênio e entre mecanismos de defesa que regulam estas espécies reativas, consequentemente a concentração de radicais livres se torna de maneira prejudicial ao organismo (Chaudhari et al, 2014).

É inerente das espécies reativas de oxigênio seu potencial químico de reagir com diferentes alvos biológicos (Schieber & Chandel, 2014). O mecanismo pelo qual as espécies reativas de oxigênio atuam são por meio da interação com proteínas e enzimas celulares, lipídeos e até mesmo o DNA. (Kuchibhotla e Rao, 1995; Schieber e Chandel, 2014)

Dessa forma, evidências revelam que ROS atuam essencialmente como mensageiros secundários em células dos sistemas imune inato e adaptativo. A exemplo disso, temos o óxido nítrico o qual é um “mediador oxidativo” na ativação de guanilato-ciclase. (Haddad *et al.*, 2001)

Os danos celulares decorrentes de ROS liberam fatores celulares pró-inflamatórios (Chaudhari et al, 2014).

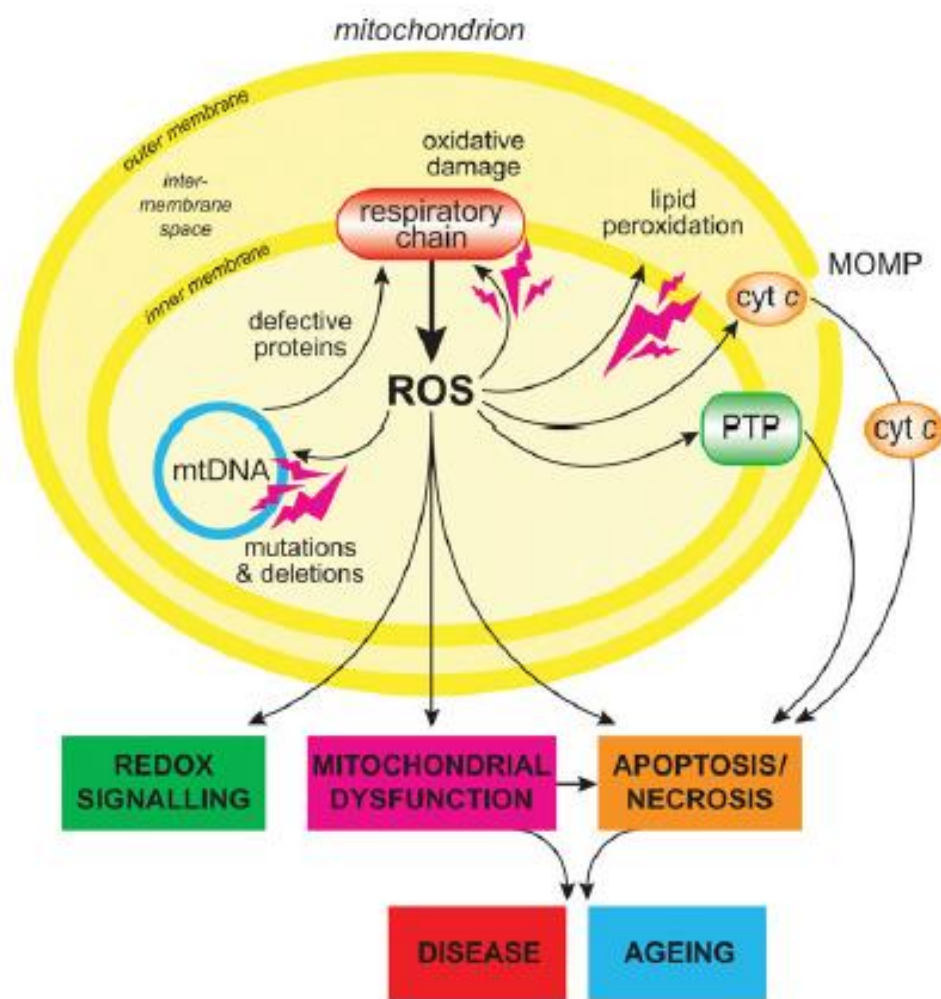


Figura 5. O ciclo do estresse oxidativo levando a inflamação. (Murphy, 2009)

Dentre as plantas pertencentes ao gênero *Morus*, a espécie *Morus alba* é uma espécie mais estudadas. Evidências de propriedades medicinais encontram-se já estabelecidas como diurético, expectorante e anti-diabético (A.H. *et al.*, 2006; He *et al.*, 2018; Radojkovic *et al.*, 2012). Estudos focados no isolamento dos compostos ativos pertencentes a *M. alba* foram realizados anteriormente por outros pesquisadores (He *et al.*, 2018). Baseado nisso, a relação interespecies para *M. alba* e *M. nigra* se mostra por meio da elucidação de moléculas em comum entre elas.

Em estudos comparativos entre espécies de *Morus*, sobretudo as espécies *Morus alba*, *Morus rubra* e *Morus nigra* foi possível identificar semelhança na composição destas plantas, apresentando por vezes as mesmas moléculas ou moléculas semelhantes pertencentes a uma mesma classe. (Butkhup, Samappito e Samappito, 2013; Ercisli e Orhan, 2007; Imran *et al.*, 2010; Iqbal *et al.*, 2012)

Algumas destas moléculas são de natureza polifenólica (flavonoides isoprenilados, bezofuranos e adutos Diels-Alder) os exibem propriedades terapêuticas antioxidantes provenientes dos compostos fenólicos que podem ser obtidos delas. (Dimitrijevic *et al.*, 2013; Kamiloglu *et al.*, 2013)

Para amoreira-negra, os seguintes compostos foram isolados: 2',3,4',5,5'-pentahidroxi-cis-stilbeno (figura 6) (Abbas *et al.*, 2014), Ácido Botulínico (figura 6) (Padilha *et al.*, 2010), Ácido Cafeico (figura 6) (Zeni *et al.*, 2017), Ácido Cinâmico (Zeni *et al.*, 2017), Ácido *p*-hidroxibenzóico (figura 6) (Butkhup, Samappito e Samappito, 2013), Ácido Ursólico (figura 6) (Abbas *et al.*, 2014), Catequina (Zeni *et al.*, 2017), Ciclomorusina (figura 6) (Mazimba, 2011), Cudraflavona (A e B) (figura 6) (Abbas *et al.*, 2014; Kollar *et al.*, 2013) Kaempferol (figura 6) (Soobrattee *et al.*, 2005), Kuwanona (C, E, G, H, J) (figura 6) (Abbas *et al.*, 2014; Dai *et al.*, 2004; Guo *et al.*, 2016; Kollar *et al.*, 2013; Zheng *et al.*, 2010), Moracina (A-Z) (figura 6) (Mazimba, 2011; Naik *et al.*, 2015; Yao *et al.*, 2016; Zheng *et al.*, 2010), Morusina (figura 6) (Abbas *et al.*, 2014; Bark *et al.*, 2000), Mulberrofurano (C, G, J) (figura 6) (Dai *et al.*, 2004; Zelová *et al.*, 2014; Zheng *et al.*, 2010), Norartocarpetina (figura 7) (Abbas *et al.*, 2014), Oxiresveratrol (figura 7) (Abbas *et al.*, 2014; Mazimba, 2011), Procianidina (figura 7) (Butkhup, Samappito e Samappito, 2013), Quercetina (figura 7) (Coutinho, Muzitano e Costa, 2009; Soobrattee *et al.*, 2005), Resveratrol (figura 7) (Abbas *et al.*, 2014; Chaplin, Carpéné e Mercader, 2018), Rutina (figura 7) (Chen *et al.*, 2016; Freitas, De *et al.*, 2016; Iqbal *et al.*, 2012), Sanggenona (C, D, F, J, K, N) (figura 7) (Li *et al.*, 2018; Qin *et al.*, 2015;

Zelová *et al.*, 2014), Soroceal (Qin *et al.*, 2015; Zelová *et al.*, 2014), Uvaol (figura 7) (Abbas *et al.*, 2014; Agra *et al.*, 2016; Marquez-Martin *et al.*, 2006).

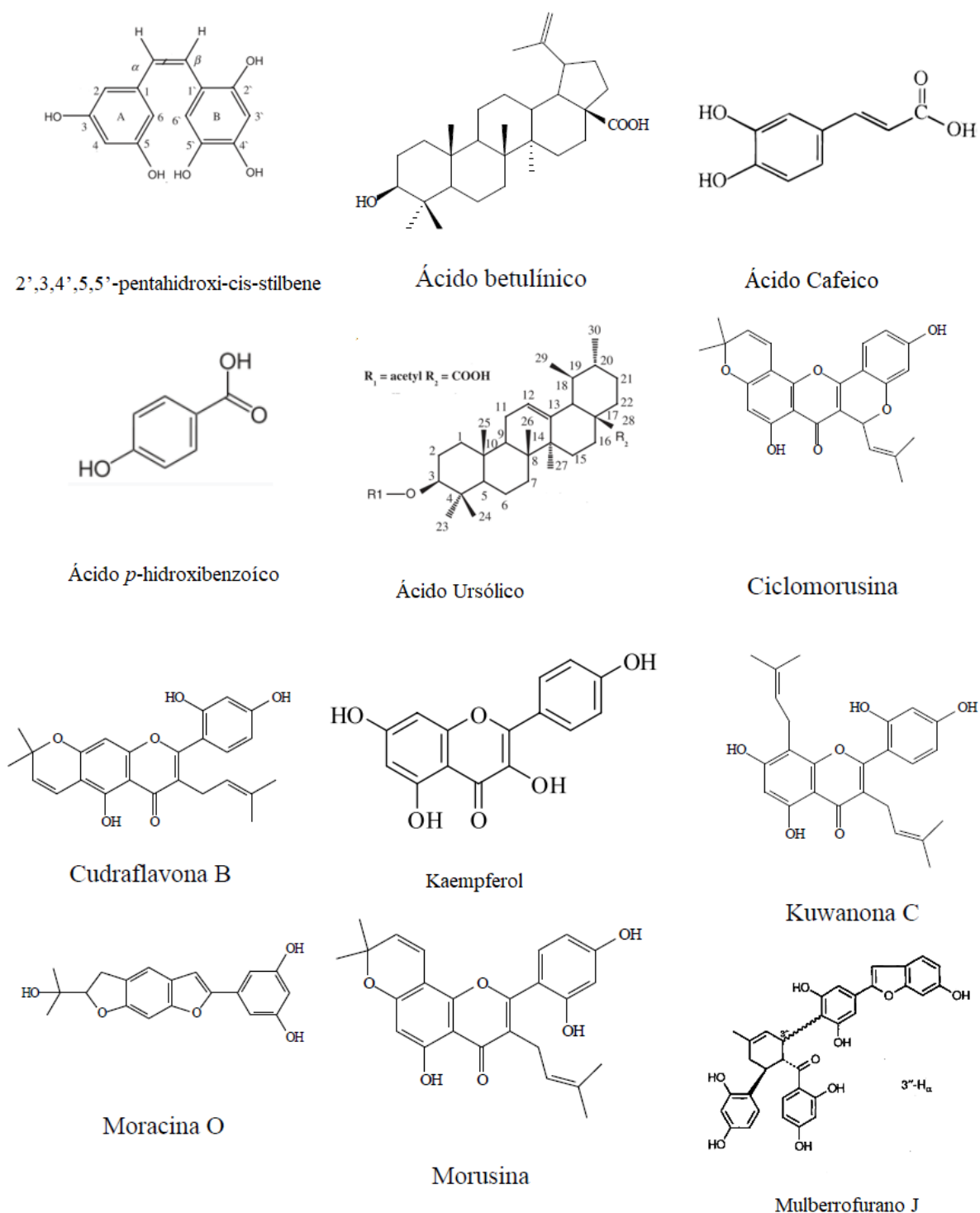


Figura 6. Mostra a estrutura química de 12 moléculas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE.

Monografia da espécie *Morus nigra* L. (AMOREIRA). v. 5, 2015).

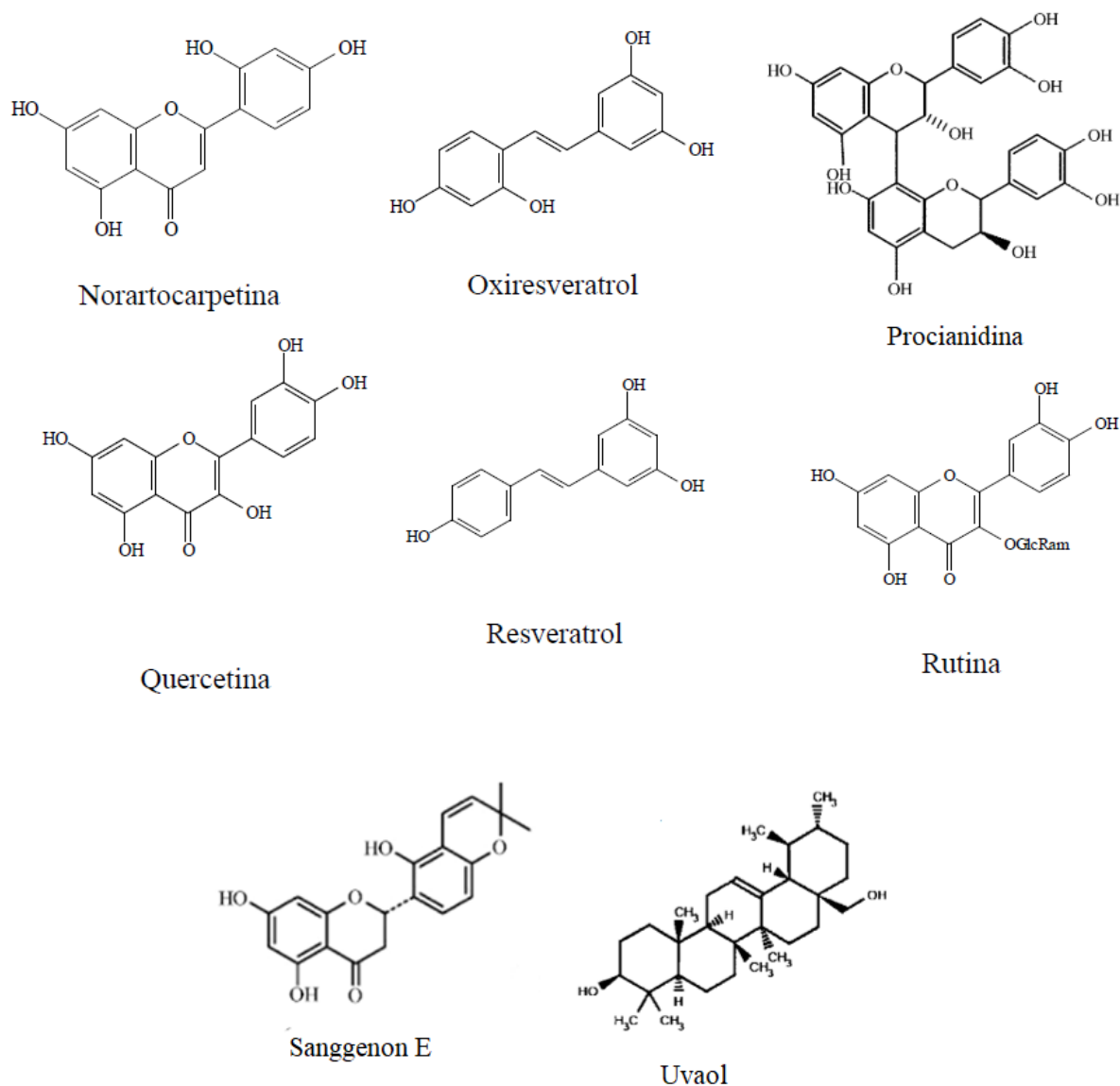


Figura 7. Apresenta 8 moléculas químicas de compostos isolados de *Morus nigra*.

(MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monografia da espécie *Morus nigra* L. (AMOREIRA). v. 5, 2015)

Em suma, apresentam-se menos estudos a respeito da espécie *Morus nigra*, limitando-se a evidências de atividades inibitória. Testes realizados *in vivo* e *in vitro* indicam a atividade antioxidante de extratos de *Morus nigra*. (Feng *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2018)

O composto soroceal não possui seu mecanismo de ação completamente compreendido, porém, devido a sua estrutura similar a soroceína A, de efeito antioxidante comprovado, vê-se a necessidade de testar o soroceal em modelos biológicos *in vivo*.

Os compostos isolados de *M. nigra* encontram-se dispostos na Tabela 1, divididos por classe de composto.

Tabela 1. Moléculas e suas respectivas classes, isoladas de diferentes partes da planta *Morus nigra* que apresentam perfil de atividade antioxidante. (Chan, Lye e Wong, 2016)

CLASSE E NOME DOS COMPOSTOS	PARTE DA PLANTA
TERPENÓIDES	
Ácido Betulínico	Casca da raiz
Ácido Ursólico	Casca da raiz
Uvaol	Casca da raiz
FLAVONÓIDES	
Ciclomorusina	Folhas e Casca de raiz
Kaempferol	Folhas
Kuwanonas A-C, E, G, H, J, S, T	Folhas e Casca de raiz
Morusina	Folhas e Casca de raiz
Noracartepina	Folhas
Rutina	Folhas e Frutos
Sanggenonas F, J, K	Folhas e Casca de raiz
Quercetina	Folhas e Frutos
ANTOCIANINAS	
Procianidina	Frutos

ÁCIDOS FENÓLICOS	
Ácido Cafeico	
Ácido <i>p</i> -hidroxibenzóico	Fruto
ESTILBENÓIDES	
Moracinas C, D, M-P, R, V-Y	Folhas, Caule e Casca da raiz
Mulberrofuranos L, Y	Casca da raiz
Oxiresveratrol	Galhos e Caule
Resveratrol	Galhos e Caule

Tabela adaptada (Chen et al, 2016).

O composto sanggenona E afeta a produção de $\text{TNF-}\alpha$, um importante interleucina relacionada a lesão tecidual e início da resposta inflamatória. No entanto, não foi estabelecida uma correlação entre sanggenona E e uma redução da secreção de $\text{IL-1}\beta$.

Os compostos germanicol e β -sitosterol, membros da classe dos triterpenos e dos esteroides, possuem atividades analgésica, anti-inflamatória e antipirética demonstradas com os modelos experimentais de inflamação induzida por carragenina e serotonina em camundongos. Entretanto, faz-se necessário coletar dados farmacológicos sobre atividade e mecanismos de ação a fim de orientar o uso apropriado e seguro destas substâncias. (Mazimba, 2011; Padilha *et al.*, 2010)

Os compostos estilbenos, os quais apresentam grupamentos hidroxila, reagem com espécies reativas de oxigênio (ROS) e as eliminam. Em compostos de grupamento prenil (prenil flavonóides, por exemplo, kuwanona) ocorre uma diminuição da atividade antioxidante, principalmente em casos de ciclização do grupo prenil na molécula.

VI. DISCUSSÃO

Ao todo 40 compostos foram isolados de *Morus nigra* por Chan, Lye e Wong, (2016) através do preparo de extrato etanólico de diferentes partes da planta (folhas, raízes, casca, frutos).

Baseado nos achados de Ko et al (1999), a molécula de Morusina atua como anti-inflamatório por meio da inibição do ácido araquidônico o qual atua no sistema imunológico como molécula precursora de prostaglandinas e fator ativador de plaquetas (PAF), consequentemente reduzindo o recrutamento celular e a resposta inflamatória. Além disso, Morusina também atua supressão da formação de ânions superóxidos. (Crunivel et al, 2010).

Guo et al (2016) relatou que os flavonoides do tipo Kuwanona (A-C, E, G, H, J, S, T) reduz a secreção de citocinas pro-inflamatórias interleucinas-1-beta (IL-1-beta) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa), responsáveis pelo recrutamento e ativação dos demais mecanismos imunológicos. Além disso, há redução da concentração de ROS através da ativação da enzima superoxidase dismutase (SOD) a qual degrada a espécies reativas de oxigênio. Entretanto, este mecanismo necessita ser melhor investigado, apesar de se propõe que a molécula de kuwanona atue ativando genes que levam a expressão de SOD.

Os adutos Diels-Alder são produtos naturais não usuais de plantas. Exemplos deste tipo de produtos são as moléculas isômeras Sanggenonas (F, J, K) os quais são agentes anti-inflamatórios que atuam inibindo a produção de ROS através da supressão da expressão de NF- κ B (nuclear factor- κ B) o qual ativa genes responsáveis pela expressão de citocinas pro-inflamatórias e ativação do Inibidor Alfa NF- κ B. Dessa forma, as moléculas de Sanggenonas inibem a produção de TNF α (tumor necrosis factor α), quimiocinas responsável pela adesão leucocitária e lesão tecidual que libera ROS. (Reviews, 1994; Zelová *et al.*, 2014)

Os isômeros de Moracina atuam por meio da redução da de RNA mensageiro (mRNA) e na expressão de óxido nítrico sintase (NOS) e COX-2, reduzindo a produção de espécies reativas e de prostaglandinas, reduzindo a inflamação.(Yao *et al.*, 2016).

Liu (1995) descreveu acerca da capacidade do Ácido Ursólico de modular o balanço redox do organismo através da regulação da peroxidação mitocondrial por meio do aumento na produção de glutathione, molécula responsável por inativar espécies reativas no organismo.

Agra *et al.*, 2016, reportou a atividade de Uvaol na inibição da produção de interleucinas 5 (IL-5), enquanto Marquez-Martin *et al.*, (2006), por meio de experimentos, sugere que Uvaol atua na produção de TNF-alfa. Dessa maneira, estes mecanismos se refletiriam na inibição do recrutamento de células imunes por estas citocinas.

O Ácido Betulínico não possui seu mecanismo antioxidante/ anti-inflamatório elucidado, sendo necessária a realização de experimentos acerca desta molécula em busca da relação entre sua estrutura e atividade. Entretanto, sugeriu-se que sua atividade decorra de sua interação com receptores de glicocorticoides, inibindo a expressão de moléculas pro-inflamatórias. (Mazimba, 2011; Padilha *et al.*, 2010)

A molécula de Ciclomorusina possui a seu efeito antioxidante e sua atividade anti-inflamatória já estabelecidas, segundo Mazimba (2011), porém o seu mecanismo de ação não encontra-se elucidado.

O mecanismo pelo qual as moléculas de Quercetina, Kaempferol e Resveratrol agem, segundo Soobrattee *et al.*, (2005), seria pela supressão da expressão da enzima COX-2 através da inibição de tirosina-kinases indutoras da expressão de genes envolvidos com COX. Além disso, Soobrattee *et al.*, (2005) também descreveu um aumento na atividade de SOD e catalase, enzimas que degradam ROS, realizado por estas moléculas.

A molécula de Norartocartepina foi relatada por Zelová *et al.*, (2014), como inibitória na liberação de β - glucuronidase de leucócitos polimorfonucleares, reduzindo a produção de óxido nítrico (NO)

A molécula de Procianidina, em estudos de Soobrattee *et al.*, (2005), indicou o mecanismo antioxidante da mesma através da doação de hidrogênio do grupo hidroxila. Este átomo de hidrogênio reage com os radicais das ROS, estabilizando-as.

A molécula de Ácido Cafeico, segundo Wu et al, (2017), foi relatada com atividade antioxidante desta molécula através da ativação de Nrf2, indutor responsável pela expressão de enzimas antioxidantes, sobretudo, Superóxido dismutase (SOD). Além disso, Genaro-Mattos et al, (2015), relatou a capacidade desta molécula de doar um átomo de hidrogênio para o peróxido.

Para a molécula de Ácido *p*-Hidroxibenzóico, segundo Turgut *et al.*, (2016), a inserção de um grupo hidroxila na posição *para* aumenta a atividade antioxidante. Ainda segundo Soobrattee *et al.*, (2005), esta molécula atua inibindo a formação de ROS através do potencial de retirada de elétrons do único grupo funcional carbonila ligado ao anel aromático, reduzindo a capacidade de doação de hidrogênio do grupo hidroxila.

A molécula de Rutina foi reportada por Nagem, (2002), como inibitória do metabolismo de ácido araquidônico, envolvido na síntese de prostaglandinas sensibilizadoras de células do sistema imune.

As moléculas de Mulberrofuranos (isoformas de L e M) exibiram segundo Zelová *et al.*, 2014, o efeito sobre a secreção de TNF-alfa, reduzindo-a e, conseqüentemente, diminuindo a resposta imune. Entretanto estas moléculas necessitam ser estudadas mais profundamente.

Zelová *et al.*, (2014), relata que a molécula de Oxiresveratrol inibe a expressão de NO sintase (NOS), a translocação de NF- κ B e inibe a atividade de COX-2. O conjunto destas atividades se reflete na inibição do processo inflamatório ocasionado pelas ROS sintetizadas

por NOS, assim como a expressão de citocinas mediada por NF- κ B e a produção de prostaglandinas por COX-2.

VII. CONCLUSÃO

A temática “*Morus nigra*” ainda permanece relativamente pouco estudada. Dessa maneira, faz-se necessária a realização de mais experimentos em torno do assunto de forma a explorá-lo.

Em torno de 40 compostos foram isolados desta espécie, segundo Chan, Lye e Wong, 2016. Propõe-se, então, a realização de estudos com compostos cujas atividades farmacológicas, sobretudo a atividade anti-inflamatória, ainda não tenham sido explorados.

Além disso, propõe-se a realização de estudos complementares sobre os compostos do presente estudo de forma a delinear melhor os mecanismos de ação farmacológicos dos compostos deste estudo de forma a refinar sua compreensão e elucidar mecanismos ainda não descobertos

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

A.H., D. *et al.* Medico-social problems and affecting factors of life satisfaction in elderly living in Kayseri Province. **Turk Geriatri Dergisi**, v. 9, n. 4, p. 202–212, 2006.

ABBAS, G. M. *et al.* A new antioxidant stilbene and other constituents from the stem bark of *Morus nigra* L. **Natural Product Research**, v. 28, n. 13, p. 952–959, 2014.

AGRA, L. C. *et al.* Uvaol attenuates pleuritis and eosinophilic inflammation in ovalbumin-induced allergy in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 780, p. 232–242, 2016.

AKHLAQ, A. *et al.* The Prokinetic, Laxative, and Antidiarrheal Effects of *Morus nigra*: Possible Muscarinic, Ca²⁺Channel Blocking, and Antimuscarinic Mechanisms. **Phytotherapy Research**, p. 1362–1376, 2016.

ARAUJO, C. M. *et al.* *Morus nigra* leaf extract improves glycemic response and redox profile in the liver of diabetic rats. **Food Funct.**, v. 6, n. 11, p. 3490–3499, 2015.

BARK, R. *et al.* Antinociceptive Properties of Morusin, a Prenylflavonoid Isolated from. n. 1, p. 1–1, 2000.

BINDROO, B. B.; CHOWDHURI, S. R. O. Y.; GHOSH, M. K. distribution and conservation of mulberry [*Morus* sp] in Himalayas. **Journal of Crop and Weed**, v. 8, n. 1, p. 26–30, 2012.

BUTKHUP, L.; SAMAPPITO, W.; SAMAPPITO, S. Phenolic composition and antioxidant activity of white mulberry (*Morus alba* L.) fruits. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 48, n. 5, p. 934–940, 2013.

CALÍN-SÁNCHEZ, Á. *et al.* Bioactive Compounds and Sensory Quality of Black and White Mulberries Grown in Spain. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 68, n. 4, p. 370–377, 25 dez. 2013.

- CHAN, E. W. C.; LYE, P. Y.; WONG, S. K. Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 14, n. 1, p. 17–30, 2016.
- CHAPLIN, A.; CARPÉNÉ, C.; MERCADER, J. Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1651, 2018.
- CHAUDHARI, N. *et al.* A Molecular Web: Endoplasmic Reticulum Stress, Inflammation, and Oxidative Stress. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, 2014.
- CHEN, H. *et al.* Anti-inflammatory and antinociceptive properties of flavonoids from the fruits of black mulberry (*Morus nigra* L.). **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. 1–14, 2016.
- COUTINHO, M. A. S.; MUZITANO, M. F.; COSTA, S. S. Flavonoids: Potential therapeutic agents for the inflammatory process. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 241–256, 2009.
- DA, M.; MORUS, E.; AMOREIRA, L. MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Morus nigra* L. (AMOREIRA). v. 5, 2015.
- DAI, S. J. *et al.* Guangsangons F-J, anti-oxidant and anti-inflammatory Diels-Alder type adducts, from *Morus macroura* Miq. **Phytochemistry**, v. 65, n. 23, p. 3135–3141, 2004.
- DIMITRIJEVIC, D. S. *et al.* Polyphenol contents and antioxidant activity of five fresh fruit *Morus* spp. (Moraceae) extracts. **Agro Food Industry Hi-Tech**, v. 24, n. 5, p. 34–37, 2013.
- ERCISLI, S.; ORHAN, E. Chemical composition of white (*Morus alba*), red (*Morus rubra*) and black (*Morus nigra*) mulberry fruits. **Food Chemistry**, 2007.
- FENG, R. Z. *et al.* Extraction and antioxidant activity of flavonoids of *Morus nigra*. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 12, p. 22328–22336, 2015.

FORMAN, H. J.; TORRES, M. Reactive oxygen species and cell signaling: Respiratory burst in macrophage signaling. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 12 II, 2002.

FREITAS, M. M. DE *et al.* Extracts of *Morus nigra* L Leaves Standardized in chlorogenic acid, rutin and isoquercitrin: Tyrosinase inhibition and cytotoxicity. **PLoS ONE**, v. 11, n. 9, p. 1–24, 2016.

GUO, H. *et al.* Kuwanon G preserves LPS-induced disruption of gut epithelial barrier in vitro. **Molecules**, v. 21, n. 11, 2016.

HADDAD, J. J. E. *et al.* Chemioxyexcitation ($\Delta pO_2/ROS$)-dependent release of IL-1 β , IL-6 and TNF- α : Evidence of cytokines as oxygen-sensitive mediators in the alveolar epithelium. **Cytokine**, v. 13, n. 3, p. 138–147, 2001.

HE, X. *et al.* Structures, bioactivities and future prospective of polysaccharides from *Morus alba* (white mulberry): A review. **Food Chemistry**, v. 245, n. November 2017, p. 899–910, 2018.

IMRAN, M. *et al.* Chemical composition and antioxidant activity of certain *Morus* species. **Journal of Zhejiang University SCIENCE B**, v. 11, n. 12, p. 973–980, 2010.

IQBAL, S. *et al.* Proximate composition and antioxidant potential of leaves from three varieties of mulberry (*Morus* sp.): A comparative study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 6, p. 6651–6664, 2012.

JIAN, Q. *et al.* Ecological issues of mulberry and sustainable development. **Journal of resources and ecology**, v. 3, n. 4, p. 330–339, 2012.

KAMILOGLU, S. *et al.* Antioxidant activity and polyphenol composition of black mulberry (*Morus nigra* L.) products. **Journal of Berry Research**, v. 3, n. 1, p. 41–51, 2013.

KAMIŃSKI, M. M. *et al.* Mitochondria as oxidative signaling organelles in T-cell activation: Physiological role and pathological implications. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 61, n. 5, p. 367–384, 2013.

KOLLAR, P. *et al.* Prenylated flavonoids from *Morus alba* L. Cause Inhibition of G1/S transition in THP-1 human leukemia cells and prevent the lipopolysaccharide- induced inflammatory response. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 2013.

KUCHIBHOTLA, P.; RAO, B. D. A methodology for fast scheduling of partitioned systolic algorithms. **Journal of VLSI Signal Processing**, v. 10, n. 2, p. 111–126, 1995.

LI, X. *et al.* Steric Effect of Antioxidant Diels-Alder-Type Adducts: A Comparison of Sanggenon C with Sanggenon D. **Molecules**, v. 23, n. 10, p. 2610, 2018.

LIU, X. X. *et al.* Kuwanon G attenuates atherosclerosis by upregulation of LXR α -ABCA1/ABCG1 and inhibition of NF κ B activity in macrophages. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 341, n. September 2017, p. 56–63, 2018.

MARQUEZ-MARTIN, A. *et al.* Modulation of cytokine secretion by pentacyclic triterpenes from olive pomace oil in human mononuclear cells. **Cytokine**, v. 36, n. 5–6, p. 211–217, 2006.

MAZIMBA, O. Antioxidant and antibacterial constituents from *Morus nigra*. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, n. 6, p. 751–754, 2011.

MESQUITA JÚNIOR, D. *et al.* ARTIGO DE REVISÃO Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 5, p. 552–80, 2010.

MURPHY, M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species. **Biochemical Journal**,

v. 417, n. 1, p. 1–13, 2009.

NADERI, G. A. *et al.* Antioxidant activity of three extracts of *Morus nigra*. **Phytotherapy Research**, v. 18, n. 5, p. 365–369, 2004.

NAGEM, T. J. EFEITO DE FLAVONÓIDES NO METABOLISMO.pdf. p. 127–133, 2002.

NAIK, R. *et al.* Bioactive benzofuran derivatives: Moracins A-Z in medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 90, p. 379–393, 2015.

NESELLO, L. A. N. *et al.* Gastroprotective Value of Berries: Evidences from Methanolic Extracts of *Morus nigra* and *Rubus niveus* Fruits. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2017, 2017.

NOMURA, T.; HANO, Y. Isoprenoid-substituted phenolic compounds of moraceous plants. **Natural Product Reports**, v. 11, n. 1, p. 205–218, 1994.

ÖZGEN, M.; SERÇE, S.; KAYA, C. Phytochemical and antioxidant properties of anthocyanin-rich *Morus nigra* and *Morus rubra* fruits. **Scientia Horticulturae**, v. 119, n. 3, p. 275–279, 2009.

PADILHA, M. M. *et al.* Antiinflammatory properties of *Morus nigra* leaves. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 10, p. 1496–1500, 2010.

QIN, J. *et al.* New cytotoxic and anti-inflammatory compounds isolated from *Morus alba* L. **Natural Product Research**, v. 29, n. 18, p. 1711–1718, 2015.

RADOJKOVIC, M. *et al.* Free radical scavenging activity, total phenolic and flavonoid contents of mulberry (*Morus* spp. L., Moraceae) extracts. **Hemijška industrija**, v. 66, n. 4, p. 547–552, 2012.

REVIEWS, A. Function and activation of NFκB. 1994.

SCHIEBER, M.; CHANDEL, N. S. ROS function in redox signaling and oxidative stress.

Current Biology, v. 24, n. 10, p. R453–R462, 2014.

SOOBTRATTEE, M. A. *et al.* Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents:

Mechanism and actions. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 579, n. 1–2, p. 200–213, 2005.

TAMMARIELLO, S. P.; QUINN, M. T.; ESTUS, S. NADPH Oxidase Contributes Directly to Oxidative Stress and Apoptosis in Nerve Growth Factor-Deprived Sympathetic Neurons.

The Journal of Neuroscience, v. 20, p. 1–5, 2000.

THABTI, I. *et al.* Antioxidant composition and antioxidant activity of white (*Morus alba* L.), black (*Morus nigra* L.) and red (*Morus rubra* L.) mulberry leaves. **Acta Botanica Gallica**, v. 158, n. 2, p. 205–214, 2011.

TURGUT, N. H. *et al.* Effect of black mulberry (*Morus nigra*) extract treatment on cognitive impairment and oxidative stress status of <sc>d</sc>-galactose-induced aging mice.

Pharmaceutical Biology, v. 54, n. 6, p. 1052–1064, 2016.

TURRENS, J. F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. **Journal of Physiology**, v. 552, n. 2, p. 335–344, 2003.

YANG, Y. *et al.* Reactive oxygen species in the immune system. **International Reviews of Immunology**, v. 32, n. 3, p. 249–270, 2013.

YAO, X. *et al.* Moracin C, A phenolic compound isolated from *artocarpus heterophyllus*, suppresses lipopolysaccharide-activated inflammatory responses in murine raw264.7 macrophages. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 8, 2016.

ZELOVÁ, H. *et al.* Evaluation of anti-inflammatory activity of prenylated substances isolated from *Morus alba* and *Morus nigra*. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 6, p. 1297–1303,

2014.

ZENI, A. L. B. *et al.* Evaluation of phenolic compounds and lipid-lowering effect of *Morus nigra* leaves extract. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, v. 89, n. 4, p. 2805–2815, 2017.

ZHENG, Z. P. *et al.* Tyrosinase inhibitory constituents from the roots of *Morus nigra*: A structure-activity relationship study. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 5368–5373, 2010.